

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-284176

(43)Date of publication of application : 21.11.1988

(51)Int.Cl.

C07D487/04

(21)Application number : 62-117135

(71)Applicant : NIPPON REDARII KK

(22)Date of filing : 15.05.1987

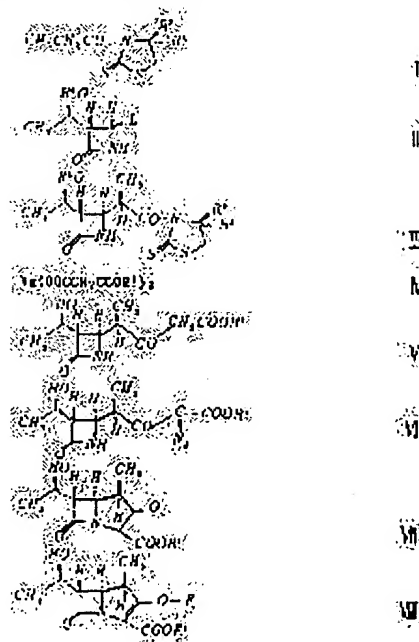
(72)Inventor : SHIMADA OSAMU
NAGAO MASAMICHI
KUMAGAI TOSHIO
AOYANAGI SAKAE
NAGASE YUUNOSUKE
NAGAO YOSHIMITSU

(54) HIGHLY STEREOSELECTIVE PRODUCTION OF (1R,5R,6S)-6-((1R)-1-HYDROXYETHYL)-1-METHYLCARBAPENEM-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To stereoselectively obtain the titled compound in 6 steps, by reacting an azetidinone compound having the steric configuration corresponding to the aimed compound with a 3- acylthiazolyl-2-thione and stereoselectively fixing the 4-position of the azetidinone skeleton.

CONSTITUTION: A compound expressed by formula I (R₂ and R₃ are H, lower alkyl, etc.) is reacted with tin (II) triflate in the presence of a base. The resultant product is subsequently reacted with a compound expressed by formula II (R₄ is protecting group; L is lower alkanoyloxy, etc.) to provide a compound expressed by formula III, which is then reacted with a compound expressed by formula IV (R₁ is protecting group) in the presence of imidazole. The protecting group R₄ is subsequently eliminated from the product to afford a compound expressed by formula V, which is then treated with an azide compound in the presence of a base to provide a compound expressed by formula VI. The obtained compound



expressed by formula VI is subsequently cyclized in the presence of a metallic catalyst to afford a compound expressed by formula VII, which is subsequently reacted with a reactive derivative of an acid expressed by the formula ROH in the presence of a base to provide the aimed compound, expressed by formula VIII and useful as an intermediate for carbapenem based antibiotic substances.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-284176

⑬ Int. Cl.⁴
C 07 D 487/04

識別記号
134

庁内整理番号
7430-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)11月21日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全11頁)

⑮ 発明の名称 (1R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-
-1-メチルカルバベネム-3-カルボン酸誘導体の高立体選択的
製造方法

⑯ 特 願 昭62-117135

⑰ 出 願 昭62(1987)5月15日

⑱ 発 明 者 嶋 田 修 埼玉県富士見市羽沢1-26-41
⑱ 発 明 者 長 尾 正 通 埼玉県志木市上宗岡1-4-76
⑱ 発 明 者 熊 谷 年 夫 埼玉県川越市小仙波町3-15-37
⑱ 発 明 者 青 柳 栄 埼玉県志木市館2-3-6-1004
⑱ 発 明 者 長 瀬 祐 之 助 東京都練馬区西大泉3-2-7
⑱ 発 明 者 長 尾 善 光 京都府宇治市五ヶ庄官有地(番地なし)
⑲ 出 願 人 日本レダリー株式会社 東京都中央区京橋1丁目10番3号
⑳ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉 外1名

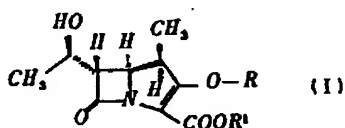
明 細 書

1 発明の名称

(1R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-
1-メチルカルバベネム-3-カルボン酸誘導体
の高立体選択的製造方法

2 特許請求の範囲

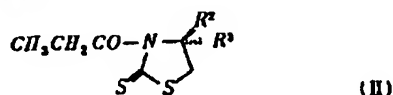
1. 次式 I



式中、R¹はカルボキシ保護基を表わし、R は
アシル残基を表わす。

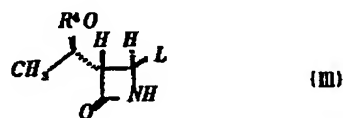
で示される立体配置を有する(1R, 5R, 6S)-6-[(1R)-
1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバベネム-3
-カルボン酸誘導体を製造する方法において、

(a) 次式 II



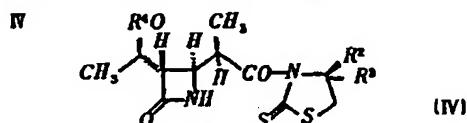
式中、R²およびR³は同一または相異なり、そ
れぞれ水素原子、低級アルキル基、アリール
基またはアルアルキル基を表わす。

で示される3-アシル-1,3-チアゾリジノン-2-チオ
ン化合物を塩基の存在下にスズ(II)トリフレー
トと反応させ、続いて次式III



式中、R⁴は水酸基の保護基を表わし、L は低
級アルカノイルオキシ基、低級アルキルスル
ホニル基またはアリールスルホニル基を表わ
す。

で示されるアゼチジノン化合物と反応させ、次式



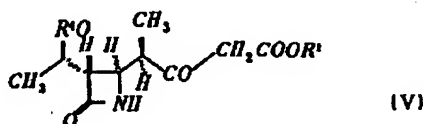
式中、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記定義のとおりである、

で示される化合物を得：

(b) 得られる式IVで示される化合物を、イミダゾールの存在下に、次式



式中、 R^1 はカルボキシ保護基を表わす、
で示されるマグネシウムマロネート化合物と反応させ、次式V



式中、 R^1 および R^4 は前記定義のとおりである、

で示される化合物を得：

(c) 得られる式Vで示される化合物を、保護基 R^4 の脱離反応に付し、次式VI

で示される2-オキシ-1-メチルメルバペナム-3-カルボン酸化合物を得：

(f) 得られる式VIIIで示される化合物を、塩基の存在下に、次式IX



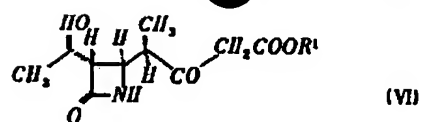
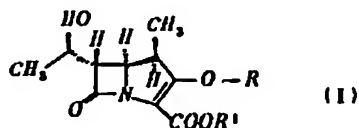
式中、 R は前記定義のとおりである、

で示される酸の反応性誘導体と反応させる、

ことを特徴とする前記式Iで示される立体配置を有する(1R,5R,6S)-8-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペナム-3-カルボン酸誘導体の高立体選択的製造方法。

3 発明の詳細な説明

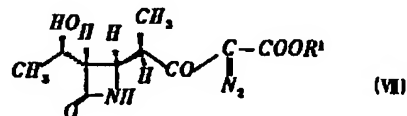
本発明は、1-置換-カルバペナム-3-カルボン酸誘導体の製造法に関し、さらに詳しくは、カルバペナム系抗生物質の重要な合成中間体である次式I



式中、 R^1 は前記定義のとおりである、

で示される化合物を得：

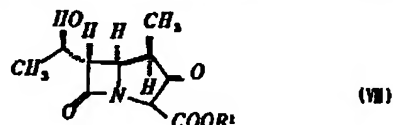
(d) 次に得られる式VIIで示される化合物を、塩基の存在下にアジド化合物で処理し、次式VIII



式中、 R^1 は前記定義のとおりである、

で示されるジアゾ化合物を得：

(e) 得られる式VIIIで示されるジアゾ化合物に対し、金属触媒の存在下に環化反応を行い、次式IX



式中、 R^1 はカルボキシ保護基を表わし、 R はアシル残基を表わす、

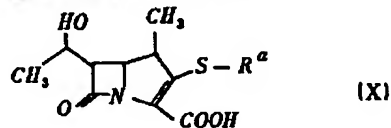
で示される立体配置を有する(1R,5R,6S)-8-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペナム-3-カルボン酸誘導体の立体配置が高選択的にコントロールされた製造方法に関する。

これまで、種々の抗菌活性を目的として数多くのカルバペナム系抗生物質が提案されてきており、例えば、イミベナムに代表されるチエナマイシン系のカルバペナム化合物には優れた抗菌作用をもつものがあることが認められ、実際の医薬品として上市されつつある化合物も散見される。

しかしながら、これら開発途上にあるカルバペナム系抗生物質は、生体内に投与された場合、腎デヒドロペプチダーゼによる分解不活性化に対する抵抗性が弱く、そのため抗菌作用に優れたイミベナムの実験の製品は、腎デヒドロペプチダーゼ(以下、DHPと略記する)阻害剤であるシラスチンを配合したものとなっているというのが現

状である。

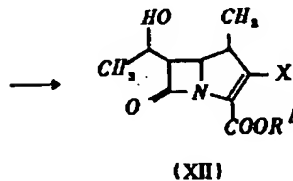
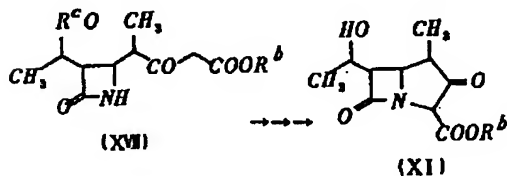
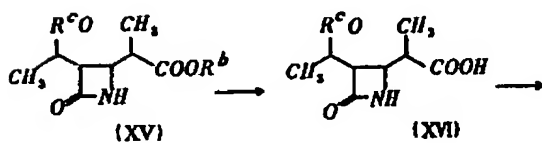
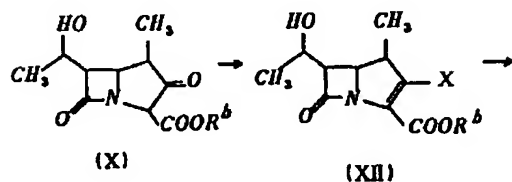
最近に至り、DHPに対する抵抗性を改善したカルバペネム系抗生物質として、カルバペネム骨格の1位にアルキル基、例えばメチル基を導入した化合物が種々提案されている。このカルバペネム系抗生物質は基本的には次式X



式中、R^aは有機化合物残基を示す。

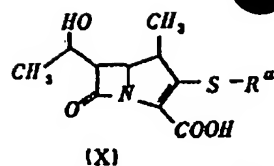
で示される構造を有するものであって、これら化合物は下記反応式A

反応式A



式中、R^bはエステル残基を表わし、R^cは水酸基の保護基を表わし、Xは脱離基を表わす。

すなわち、式XIIIで示されるアゼチジノンカルボン酸を出発原料として、その3位置換基の水酸基を保護し、式XIVで示される化合物となし、ついで4位の酢酸エステル基のα-炭素をメチル化



式中、R^bはエステル残基を表わす。

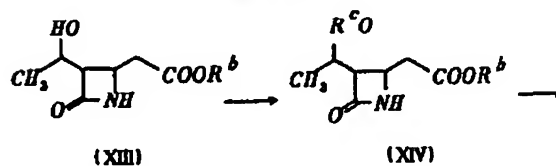
で示される方法により製造されている。

したがって式XIIで示される化合物はこの一連のカルバペネム系抗生物質Xの重要な合成中間化合物となるものであるが、従来この化合物の立体選択的な製造方法はあまり詳細には検討されていない。

従来、式Xで示される化合物の製造法として、

例えば下記反応式Bに示すルートで行なうことが提案されている。

反応式B



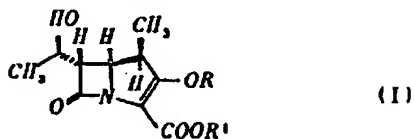
し、式XVで示される化合物を得、加水分解後増炭反応に付して式XVIで示される化合物となしたのち、目的とする式XIIで示される化合物を得るものである。

上記反応式Bで示される製造法は、特に式XIVの化合物へのメチル基の導入に際して必然的にメチル基の配位がα-、β-混合物となり、したがって立体選択的な合成法とはいえず、そのため実用効果が優れたものであるとされているβ-配位化合物の収率は良くないという欠点を有している。そのうえ、原料となる式XIIIで示されるアゼチジノンカルボン酸に関しても、所望の立体配置を有する化合物を得るためには複雑な工程を要し、しかも全合成工程での立体配置のコントロールもかなり困難であるというのが現状である。

そこで本発明者らは、前記式XIIで示される化合物のなかで特に好ましい配置を有するものとされる前記式Iで示される化合物の高選択的製造法を開発すべく鋭意研究を行った結果、今回

本発明を完成するに至った。

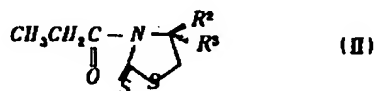
しかして、本発明によれば、次式 I



式中、R¹はカルボキシ保護基を表わし、R はアシル残基を表わす、

で示される立体配置を有する (1R,5R,6S)-8-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバペネム-3-カルボン酸誘導体を製造する方法であって、該方法は下記の工程：

(a) 次式 II



式中、R²およびR³は同一または相異なり、それぞれ水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアルアルキル基を表わす、

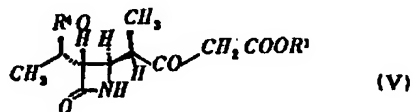
で示される化合物を得：

(b) 得られる式 IV で示される化合物を、イミダゾールの存在下に、次式



式中、R¹はカルボキシ保護基を表わす、

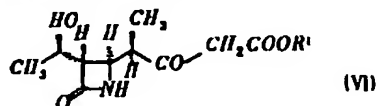
で示されるマグネシウムマロネート化合物と反応させ、次式 V



式中、R¹およびR⁴は前記定義のとおりである、

で示される化合物を得：

(c) 得られる式 V で示される化合物を、保護基 R³の脱離反応に付し、次式 VI

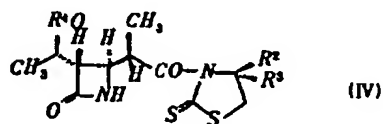


で示される 3-アシル-1,3-チアゾリジン-2-チオン化合物を塩基の存在下にスズ (II) トリフレートと反応させ、続いて次式 III



式中、R⁴は水酸基の保護基を表わし、L は低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基を表わす、

で示されるアゼチジノン化合物と反応させ、次式 IV

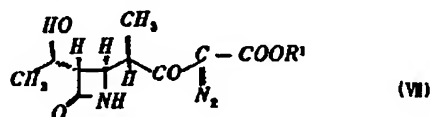


式中、R²、R³およびR⁴は前記定義のとおりである、

式中、R¹は前記定義のとおりである、

で示される化合物を得：

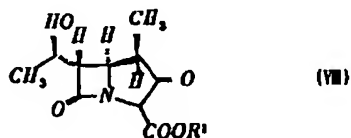
(d) 次いで得られる式 VII で示される化合物を、塩基の存在下にアジド化合物で処理し、次式 VIII



式中、R¹は前記定義のとおりである、

で示されるジアゾ化合物を得：

(e) 得られる式 VIII で示されるジアゾ化合物に対して、金属触媒の存在下に還元反応を行い、次式 IX



で示される 2-オキソ-1-メチルメルバペナム-3-カルボン酸化合物を得：

(1) 得られる式IVで示される化合物を、塩基の存在下に、次式IX



式中、R は前記定義のとおりである。

で示される酸の反応性誘導体（例えば、酸無水物、ハライドなど）と反応させる。

ことからなり、これにより式Iで示される立体配置を有する化合物を高選択的コントロールされた状態で製造することができる。

本発明の特徴は、出発化合物として式IIIで示される化合物にすでに望ましい立体配置が保持されたものを選択し、その化合物に式IIで示される3-アシルチアゾリジン-2-チオンを反応させることによりアゼチジノン骨格の4位を立体選択的に固定された式IVで示される化合物となし、このものから一気に重要な中間体である式VIで示される化合物を経出し、目的とする式Iで示される化合物(1R,5R,8S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバベネム-3-カルボン酸誘導体へ誘導す

プロピル、n-, iso-, sec-, tert- ブチル、n-ヘキシルエステル等の低級アルキルエステル残基；ベンジル、p-ニトロベンジル、o-ニトロベンジル、p-メトキシベンジル等のアラアルキルエステル残基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、n-, iso-, ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル等の低級脂肪族アシルオキシメチル残基等が挙げられる。

「アリール基」は単環式又は多環式のいずれであってもよく、さらに環上に1個もしくはそれ以上の低級アルキル基を有してもよく、例えば、フェニル、トリル、キシリル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、ビフェニリル基等が包含される。

「アルキル基」はアルキル基が上記低級アルキル基であり且つアリール基が上記の意味を有するアリール置換アルキル基であり、具体的には、ベンジル、フェネチル、 α -メチルベンジル、フェニルプロピル、ナフチルメチル基等を例示することができる。

る点にある。

これら特定の立体配置を保持したままでのカルバベネム系化合物の製造方法は従来なら検討されておらず、したがって本発明は式Iで表わされる化合物の新規な高立体選択的な製造方法を提供するものである。

本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素原子数が1~7個、好ましくは1~4個であることを意味する。

「低級アルキル基」は直鎖状又は分岐鎖状のいずれであってもよく、好ましくは1~8個の炭素原子を有することができ、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル基等が包含される。

「カルボキシル保護基」としては、例えばエステル残基を例示することができ、かかるエステル残基としてはメチル、エチル、n-プロピル、イソ

さらに「水酸基の保護基」としては、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ジフェニル-tert-ブチルシリル等のシリル基；ベンジルオキシカルボニル基；p-ニトロベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル等の置換ベンジルオキシカルボニル基；その他通常使用される水酸基の保護基が挙げられる。

また、「低級アルカノイルオキシ基」は低級アルキル部分が前記の意味を有する低級アルキル

$$\begin{array}{c} O \\ | \\ -C-O- \end{array}$$

基であり、例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ基等が挙げられ、「アリールスルホニル基」はアリール部分が前記の意味を有するアリール-SO₂-基であり、例えば、ベンゼンスルホニル、トリルスルホニル、ナフチルスルホニル基等が包含され、「低級アルキルスルホニル基」は低級アルキル部分が前記の意味を有する低級アルキル-SO₂-基であ

り、具体的にはメタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル基等が例示される。

次に本発明の高立体選択的製造方法を各工程毎に更に詳しく説明する。

工程(a)は、式IIのN-アシル-1,3-チアゾリジン-2-チオン誘導体を、塩基の存在下にスズ(II)トリフレートと反応させてエノレートを生成させ、次いでこれに式IIIの化合物を反応させて、式IVのアゼチジン-2-オン誘導体を製造することからなる。

上記の式IIのN-アシル-1,3-チアゾリジン-2-チオン誘導体のスズ(II)トリフレートによるエノール化反応は、通常反応に不活性な溶媒中、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素類；ジクロルメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類など、特にテトラヒドロフラン中で好適に実施することができる。

反応温度は厳密に制限されるものではなく、使

で終らせることができ、これによってエノレートが得られる。

このエノール化反応に引続いてそのまま、生成するエノレートに前記式IIIの化合物を反応せしめることができる。

前記エノレートと式IIIの化合物との間のアルキル化反応は一般に、約-100℃ないしほぼ室温、好ましくは約-78℃～約10℃の温度において実施することができる。その際式IIの化合物の使用量は臨界的ではなく適宜変更することができるが、通常、前記エノール化反応に用いた式IIの化合物1モル当り約0.5～約5モル、好ましくは0.5～2モルの割合で用いるのが適当である。

かかる条件下に反応は一般に約5分～約5時間、より一般には5分～約2時間程度で終了させることができる。

前述のエノール化反応及び上記アルキル化反応は、必須ではないが、不活性雰囲気下、例えば窒素ガス、アルゴンガス雰囲気下に実施するのが望

用する出発原料等に応じて広範に変えることができるが、一般には約-100℃ないしほぼ室温程度、好ましくは約-78℃～約0℃の比較的低温が使用される。

式IIの化合物に対するスズ(II)トリフレートの使用量は臨界的なものではないが、通常、式IIの化合物1モルに対するスズ(II)トリフレートは約1～約2モル、好ましくは1～1.5モルの割合で使用することができる。

上記エノール化反応は塩基の条件下に実施され、使用しうる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、N-メチルモルホリン、N-エチルピペリジン、ピリジン等の第三級アミン等が挙げられ、中でもN-エチルピペリジンが有利に用いられる。これらの塩基は一般に式IIの化合物1モル当り約1～約3当量、好ましくは1～2当量の割合で使用することができる。

上記エノール化反応は一般に約5分～約4時間

ましい。

最後に反応生成物は水で処理される。例えば、反応終了後、pH 7付近の燐酸緩衝液あるいはクエン酸水溶液を加え攪拌し、不溶物を浮出したのち、式IVの化合物を常法により、例えば抽出、再結晶、クロマトグラフィー等により分離精製することができる。

この工程(b)は、前記工程(a)で製造される式IVで示されるアゼチジン-2-オン誘導体を、イミダゾールの存在下に式(R¹OOCCH₂CO₂)₂N₂で表わされるマグネシウムマロネート化合物と反応させ、式Vで表わされる化合物を得る工程である。

反応は好ましくは不活性有機溶媒中で行なわれ、例えばエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジクロルメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；アセトニトリル等を挙げることができるが、特にアセトニトリルが好適に使用され

る。

反応温度は厳密に制限されるものではなく、使用する出発原料等に応じて広範囲に変えることができるが、一般には約0℃ないしほぼ100℃程度、好ましくは室温付近の比較的低温が使用される。

式IVの化合物に対するマグネシウムマロネート化合物の使用量はほぼ等モル量が使用され、反応は50時間程度、好ましくは20時間程度で完了する。

なお、使用するマグネシウムマロネート化合物としては、例えば、パラニトロベンジルマグネシウムマロネート、ベンジルマグネシウムマロネート、メチルマグネシウムマロネート等を挙げることができるが、なかでもパラニトロベンジルマグネシウムマロネートを用いるのが好ましい。

工程(c)は、工程(b)で得られる式Vの化合物においてR⁴で示される水酸基の保護基を脱離させる工程である。例えば、R⁴が1-ブチルジメチルシリル基のようなトリオルガノシリル基である保護

デシルベンゼンスルホニルアジドなどを挙げることができ、また、塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルアミンなどの塩基を例示することができる。

反応は、好ましくはトリエチルアミンの存在下アセトニトリル中で、p-トルエンスルホニルアジドを加え、0~100℃、好ましくは室温で1~50時間処理することにより行なうことができ、これによって高収率で目的とする式Ⅵのジアゾ化合物を得ることができる。

工程(e)は工程(d)で得られる式Ⅵのジアゾ化合物を環化し、式Ⅶで示される二環式化合物とする工程である。該工程は好適には、例えば式Ⅵの化合物を、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、シクロヘキサン、酢酸エチル、ジクロルメタンなどのような不活性溶媒中、好ましくはトルエン中で、25~110℃の温度において1~5時間、ビス(アセチルアセトナト)Ca(II)、CaSO₄、銅粉末、Rh₂(OCOCH₃)₄、ロジウムオクタノエート

基の除去は、式Vの化合物をメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのような溶媒中で、塩酸、硫酸、酢酸などのような酸の存在下に、0~100℃の温度で0.5~18時間酸性加水分解することにより実施することができる。(上記「トリオルガノシリル基」は、より好ましくは低級アルキル基、フェニル基及びフェニルアルキル基から独立に選ばれる有機基で置換されたシリル基を包含する。)かかる工程により、目的とする式Ⅶで表わされる化合物を定量的に得ることができる。

工程(d)では、工程(c)で得られる式Ⅶで表わされる化合物を、塩基の存在下に、前記工程(b)で述べたと同様の不活性有機溶媒中でアジド化合物で処理し、目的とする式Ⅷのアジド化合物を得る。

使用されるアジト化合物としては、例えば、p-カルボキシベンゼンスルホニルアジド、トルエンスルホニルアジド、メタンスルホニルアジド、ド

またはPd(OCOCH₃)₄のような金属カルボキシレート化合物などの金属触媒の存在下で処理することにより実施される。一方別の方法として、上記環化工程はまた式Ⅵの化合物を、ベンゼン、ジエチルエーテルなどのような溶媒中で、0~250℃の温度において0.5~2時間、パイレックスフィルター(波長は300nmより大)を通して光を照射することにより実施することができる。

工程(f)は、工程(e)で得られる式Ⅷの化合物を、式Ⅷの酸の反応性誘導体(例えば、酸無水物、ハライドなど)と反応させることにより、本発明の式Iで示される化合物とする工程である。

かかる酸の反応誘導体としては、例えば、無水酢酸、アセチルクロリド、プロピオニルクロリド、p-トルエンスルホン酸無水物、p-ニトロベンゼンスルホン酸無水物、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホン酸無水物、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、ジフェニルリン酸クロリド、トルエンスルホニル

ロリド、p-プロモベンゼンスルホニルクロリドなどが挙げられ、特にジフェニルリン酸クロリド(R=ジフェニルホスホリル基)が好適である。

この場合の式Ⅱの化合物と上記酸の反応性誘導体との反応は、通常のアシル化法と同様に行なうことができ、例えば、メチレンクロリド、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中で、適宜ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下に-20~40℃の温度で約30分~約24時間処理することにより行なうことができる。

かくして目的とする式Ⅰで示される(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバベネム-3-カルボン酸誘導体を製造することができる。

以上に述べた本発明の方法によれば、カルバベネム骨格の1位がR配置のメチル基で置換され、これらに5位ならびに6位がそれぞれR及びS配

置であり、また6位のヒドロキシエチル基の水酸基がR配置を有する特定の立体配置を有する式Ⅰで示される化合物を高立体選択的に製造することができ、従来の方がラセミ体でしか製造し得なかった点を考慮すると特に優れた製造方法ということができる。

かくして製造される本発明の式Ⅰで示される(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチルカルバベネム-3-カルボン酸誘導体は、優れた抗菌活性を有する2位にメルカプト置換分を有する(1R)-1-置換カルバベネム-3-カルボン酸誘導体へ誘導することができる。

以下に本発明を実施例により更に説明するが、本発明の範囲はこれに限定するものではない。

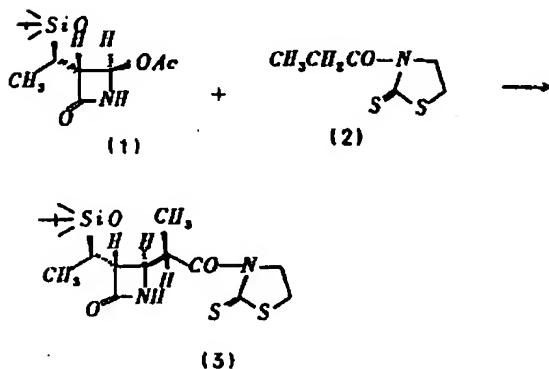
なお、実施例中の記号は以下の意味を有する。

Ac: アセチル; Et: エチル

PNB: パラニトロベンジル

→Si: t-ブチルジメチルシリル

実施例 1

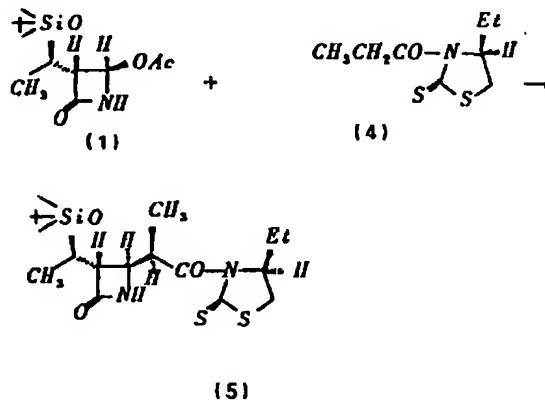


スズトリフレート3.712gを窒素ガス気流下、無水テトラヒドロフラン10mlに溶解し、0℃に冷却したのち、N-エチルピペリジン1.3mlおよび化合物(2)1.2gの無水テトラヒドロフラン7ml溶液を加え、同温度にて2時間攪拌した。次いで化合物(1)1.42gの無水テトラヒドロフラン2ml溶液を加え、1時間攪拌する。反応終了後、クロロホルム100mlを加え、10%クエン酸水溶液で洗浄し、有

機層を MgSO_4 にて乾燥し溶媒を留去する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン-酢酸エチル=2~1:1)により精製し、黄色固型物として化合物(3)を1.93g(97%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 0.07(6H, s), 0.88(9H, s), 1.21(3H, d), 1.28(3H, d), 3.30(1H, dd), 3.28(2H, t), 3.94(1H, dd), 4.55(2H, t), 8.24(1H, bs)。

実施例 2



スズトリフレート 57.0g を窒素ガス気流下、無水テトラヒドロフラン 184ml に溶解し、0℃に冷却したのち、N-エチルピペリジン 19.8ml および化合物(4) 21.71g の無水テトラヒドロフラン 123ml 溶液を加え、同温度にて 1.5 時間攪拌した。次いで化合物(1) 1.42g の無水テトラヒドロフラン 123ml 溶液を加え、1 時間攪拌する。反応終了後、クロロホルムを加え、10%クエン酸水溶液、食塩水にて洗浄し、有機層を MgSO_4 にて乾燥し溶媒を留去する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー

(溶出液: n-ヘキサン-酢酸エチル = 2:1) により精製し、融点 85.5~88.5℃の黄色固型物として化合物(4) を 33.57g (98%) 得た。

$\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$: 0.07(8H, s), 0.90(8H, s), 1.00(3H, t), 1.23(3H, d), 1.28(3H, d), 2.90(1H, d), 3.50(1H, dd), 6.10(1H, bs)。

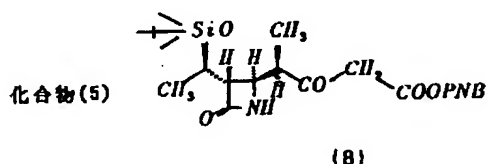
$[\alpha]_D^{25} = +233.9^\circ$ (C=0.77, CHCl_3)

実施例 3

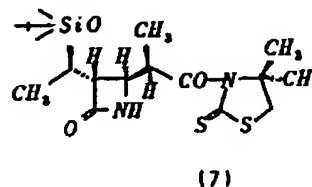
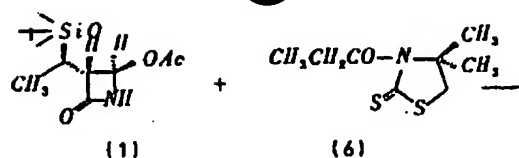
ラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン-酢酸エチル = 3~2:1) で精製し、黄色固形物として化合物(7) を 0.90g (80.2%) 得た。

$\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$: 0.07(8H, s), 0.87(8H, s), 1.21(3H, d), 1.23(3H, d), 1.58(3H, s), 1.83(3H, s), 3.11(1H, dd), 3.15 及び 3.27(2H, ABq), 4.01(1H, dd), 4.1~4.5(2H, m), 5.95(1H, bs)。

実施例 4



実施例 2 で得た化合物(5) 30.88g の無水アセトニトリル 740ml 溶液に、イミダゾール 12.13g を加え、窒素ガス気流、室温下に 5.5 時間攪拌した。次いで $\text{Mg}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{PNB})_2$ 53.38g を加え、60℃にて一夜攪拌した。反応液を 200ml までに減圧濃縮し、酢酸エチル 1L を加え、有機層を 1N-HCl 水溶

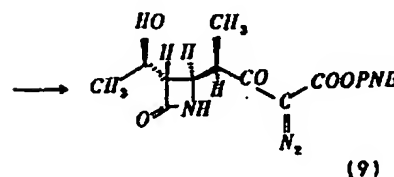
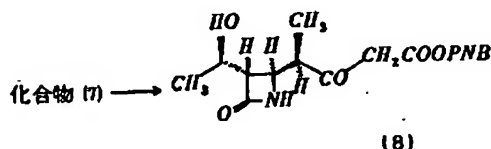


スズトリフレート 1.954g を窒素ガス気流下、無水テトラヒドロフラン 3.3ml に溶解し、-5~0℃に冷却後、N-エチルピペリジン 0.7ml および化合物(8) 0.84g を加え、同温度にて 2 時間攪拌した。ついで化合物(1) 0.748g を加え、-5~0℃にて 1 時間攪拌後、ジクロロメタン 20ml と 10%クエン酸水溶液の混液に注加し、不純物を除去する。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を留去する。残留物をシリカゲルカ

液、5% NaHCO_3 水溶液ならびに食塩水にて順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル 800g を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、無色油状物として化合物(7) 37.47g を得た。

$\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$: 0.08(8H, s), 0.87(8H, s), 1.18(3H, d), 1.20(3H, d), 3.83(2H, s), 5.27(2H, s), 5.92(1H, bs), 7.58, 8.24(4H 芳香環プロトン)。

実施例 5



実施例 4 で得た化合物 (7) 37.47g のメタノール 392ml 溶液に、C-HCl 19.6ml を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。次いで反応液を約 100ml まで減圧濃縮し、酢酸エチル 800ml を加え、水、食塩水にて洗浄し、 MgSO_4 乾燥した。溶媒を減圧留去し、無色油状物として化合物 (8) を得た。

$\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3): 1.25(3\text{H}, \text{d}), 1.30(3\text{H}, \text{d}), 2.90(2\text{H}, \text{m}), 3.85(2\text{H}, \text{s}), 3.83(1\text{H}, \text{m}), 4.15(1\text{H}, \text{m}), 5.27(2\text{H}, \text{s}), 8.03(1\text{H}, \text{bs}), 7.55, 8.27(4\text{H}, \text{芳香環プロトン})$ 。

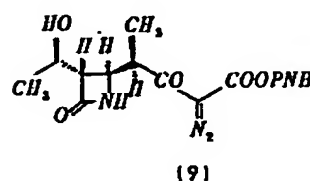
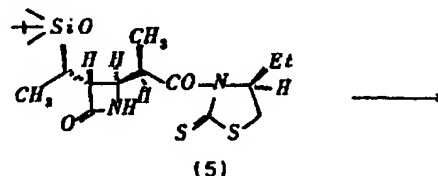
次いで上記化合物 (8) をそのまま無水アセトニトリル 408ml に溶解し、ドデシルベンゼンスルホンアジド 13.8ml およびトリエチルアミン 9.2ml を加え、室温にて 20 分間攪拌し、溶媒を留去する。残留物をシリカゲル 800g を用いたカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム-アセトン = 2:1）にて精製し、無色油状物として化合物 (9) 21.57g（実施例 2, 4 および 5 の全収率として 89.4%）を得た。

これに、別途モレキュラシーブ 40g で 2 時間脱水蒸留した $\text{Mg}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{PNB})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 109.0g の無水アセトニトリル溶液 800ml を加え、70℃にて 2 時間攪拌した。反応液を 800ml まで減圧濃縮し、酢酸エチル 1500ml を加え、有機層を 1N-HCl 水溶液 520ml、水ついで食塩水にて順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を留去し、残留物 170.0g を得た。これをメタノール 300ml に溶解し、c-HCl 12ml を加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。この反応液に塩化メチレン 800ml を加え、水、食塩水にて洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を留去し、残留物 129.0g を得た。次いで、これを無水アセトニトリル 800ml に溶解し、ドデシルベンゼンスルホンアジド 45.0g、トリエチルアミン 18.0ml を加え、窒素ガス気流下室温にて 0.5 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物 174.0g を得た。これをシリカゲル 1.5kg を用いたカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム-アセトン = 3:1）にて精製し、無色油状物として化合物 (9) 38.0g（収

$\text{IR}(\text{CHCl}_3)\text{cm}^{-1}: 2150, 1750, 1720, 1650$
 $\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3): 1.23(3\text{H}, \text{d}), 1.30(3\text{H}, \text{d}), 2.92(1\text{H}, \text{m}), 3.50 \sim 4.30(3\text{H}, \text{m}), 5.38(2\text{H}, \text{s}), 8.40(1\text{H}, \text{bs}), 7.57, 8.30(4\text{H}, \text{芳香環プロトン})$

$[\alpha]_D^{25} = -41.8^\circ (\text{C}=3.1, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$

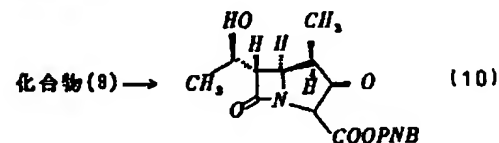
実施例 6



実施例 2 で得た化合物 (5) 60.0g の無水アセトニトリル 1,200ml 溶液に、イミダゾール 15.24g を加え、窒素ガス気流、室温下にて一夜攪拌した。

率 65.1%）を得た。

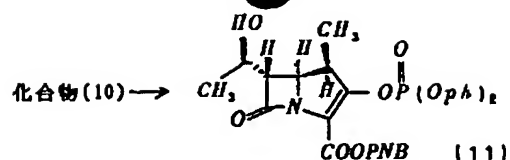
実施例 7



実施例 5 あるいは実施例 6 で得た化合物 (9) 21.57g を酢酸エチル 134ml に溶解し、ロジウムオクタノエート 0.085g を加え、80℃にて 0.5 時間攪拌した。次いで溶媒を留去し、乾燥し、化合物 (10) を固型物として得た。

$\text{IR}(\text{CHCl}_3)\text{cm}^{-1}: 2850, 2825, 1860, 1830$
 $\text{NMR}(\delta, \text{CDCl}_3): 1.22(3\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 1.37(3\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 2.40(1\text{H}, \text{bs}), 2.83(1\text{H}, \text{q}, J=8.0\text{Hz}), 3.28(1\text{H}, \text{dd}), 4.00 \sim 4.50(2\text{H}, \text{m}), 4.75(1\text{H}, \text{s}), 5.28 \text{ 及び } 5.38(2\text{H}, \text{ABq}, J=12\text{Hz}), 7.58, 8.24(4\text{H}, \text{芳香環プロトン})$ 。

実施例 8



実施例7で得た化合物(10) 18.6gの無水アセト
ニトリル200ml 溶液に、氷冷下ジフェニルリン酸
クロライド11 ml およびジイソプロピルエチルア
ミン9mlを加え、同温にて1時間攪拌する。次い
で反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィーにより精製し、化合物(11)を白
色固体として25.2g 得た。

NMR(δ , CDCl₃): 1.24(3H, d), 1.34(3H, d), 3.30
(1H, q), 3.52(1H, m), 4.10~4.40(2H, m),
5.20, 5.32(2H, q), 7.29(10H, m), 7.58, 8.18
(4H, d)。

特許出願人 日本レグリー株式会社

代理人 弁理士 小田島 平 吉

同 弁理士 江 角 祥 祐

